

Process for the preparation of 6-methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-one 2,2-dioxide and its non-toxic salts

Patent Number: ☐ US4607100

Publication date: 1986-08-19

Inventor(s): CLAUSS KARL (DE); LINKIES ADOLF (DE); REUSCHLING DIETER (DE)

Applicant(s):: HOECHST AG (DE)

Requested Patent: ☐ EP0155634, A3, B1

Application Number: US19850714177 19850320

Priority Number(s): DE19843410439 19840322

IPC Classification:

EC Classification: C07D291/06

Equivalents: AU2237288, AU4021085, AU587970, AU598698, BR8501306, CA1273923, CS249540, CS249549, CS249550, ☐ DD234007, ☐ DD244551, ☐ DD244554, ☐ DE3410439, DK129185, ☐ DK170401B, ☐ DK171986B, DK42394, ☐ ES8606315, ☐ ES8701743, ☐ FI83076B, ☐ FI83076C, FI851104, HU196954, HU36467, IE58342, IL74676, JP1856127C, JP1920857C, ☐ JP3184948, JP5070627B, ☐ JP60209578, JP6047571B, KR9300806, MX162880, NO163771B, NO163771C, NO851143, NO854604, NO854605, SU1342418, ☐ US4695629, ☐ US5011982, ☐ US5103046, ZA8502116

Abstract

6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-one 2,2-dioxide is prepared by (a) reacting, in an inert organic solvent, a salt of sulfamic acid, which is at least partially soluble therein, with at least approximately the equimolar amount of an acetoacetylating agent, in the presence of an amine or phosphine catalyst, and by cyclizing the acetoacetamide-N-sulfonate which is formed in this reaction, or the free sulfonic acid, (b) by the action of at least approximately the equimolar amount of SO₃, where appropriate in an inert inorganic or organic solvent, to give 6-methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-one 2,2-dioxide, which is produced in the form of the acid in this reaction; it is possible, if desired, to obtain from the acid form (c) the appropriate salts by neutralization with bases. The non-toxic salts-in particular the potassium salt-are valuable synthetic sweeteners.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85102885.2

(61) Int. Cl.⁴: **C 07 D 291/06**
C 07 C 143/86

(22) Anmeldetag: 13.03.86

(30) Priorität: 22.03.84 DE 3410439

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.09.86 Patentblatt 85/39

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 83 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: Claus, Karl, Dr.
Im Birkenfeld 20
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

(72) Erfinder: Linkies, Adolf, Dr.
Loreleistrasse 12
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: Reuschling, Dieter, Dr.
Beethovenstrasse 27
D-6308 Butzbach(DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-toxischen Salzen sowie der dabei als Zwischenprodukt(e) auftretenden Acetoacetamid-N-sulfonsäure(salze).

(57) 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid wird dadurch hergestellt, daß man

a) in einem inerten organischen Lösungsmittel ein darin zumindest teilweise lösliches Salz der Amidosulfonsäure mit der mindestens etwa äquimolaren Menge eines Acetoacetylierungsmittels in Gegenwart eines Amin- oder Phosphin-Katalysators umsetzt,

und daß man das dabei gebildete Acetoacetamid-N-sulfonat oder auch die freie Sulfonsäure

b) durch die Einwirkung der mindestens etwa äquimolaren Menge SO₃, gegebenenfalls in einem inerten anorganischen oder organischen Lösungsmittel, zu dem hier in der Säureform anfallenden 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid cyclisiert;

aus der Säureform können gewünschtenfalls

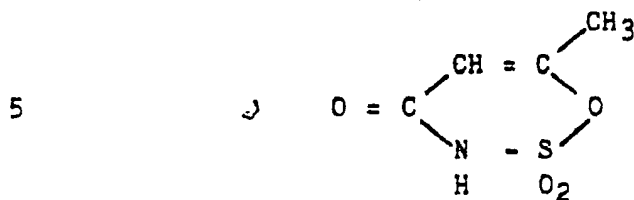
c) durch Neutralisation mit Basen die jeweiligen Salze gewonnen werden.

Die nicht-toxischen Salze - insbesondere das Kaliumsalz - sind wertvolle synthetische Süßstoffe.

EP 0 155 634 A2

Verfahren zur Herstellung von 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-toxischen Salzen sowie der dabei als Zwischenprodukt(e) auftretenden Acetoacetamid-N-sulfonsäure(salze)

6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid ist die Verbindung der Formel



10 Infolge des aciden Wasserstoffs am Stickstoffatom ist die Verbindung zur Salzbildung (mit Basen) befähigt. Die nicht-toxischen Salze - wie z.B. das Na-, das K- und das Ca-Salz - können wegen ihres z.T. intensiven Süßgeschmacks als Süßstoffe auf dem Nahrungsmittelsektor verwendet werden, wobei das K-Salz ("Acesulfam K" oder auch nur

15 "Acesulfam") von besonderer Bedeutung ist.

Zur Herstellung des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids und dessen nicht-toxischer Salze ist eine Reihe verschiedener Verfahren bekannt; vgl. Angewandte

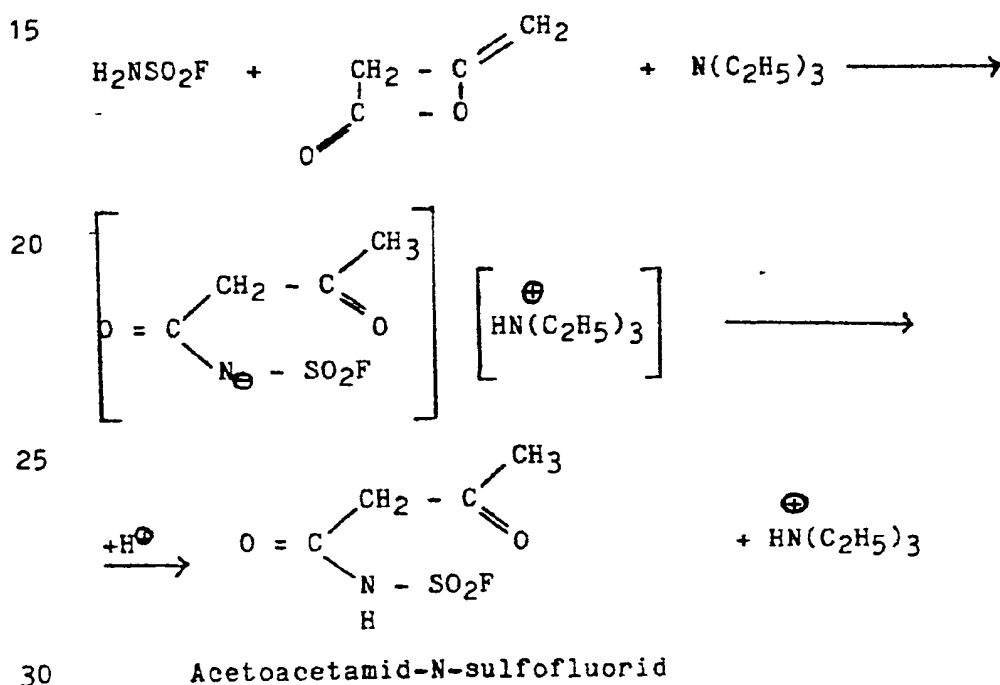
20 Chemie 85, Heft 22 (1973) S. 965 bis 73, entsprechend International Edition Vol. 12, No. 11 (1973), S. 869-76. Praktisch alle Verfahren gehen von Chlor- oder Fluor-sulfonyliso-cyanat (XSO_2NCO mit $\text{X} = \text{Cl}$ oder F) aus. Das Chlor- bzw. Fluor-sulfonylisocyanat wird dann mit

25 Monomethylacetylen, Aceton, Acetessigsäure, Acetessigsäure-tert.-butylester oder Benzylpropenylether (in einer meist mehrstufigen Reaktion) zu Acetoacetamid-N-sulfochlorid bzw. -fluorid umgesetzt, was unter der Einwirkung von Basen (wie z.B. methanolischer KOH) cyclisiert und die entsprechenden

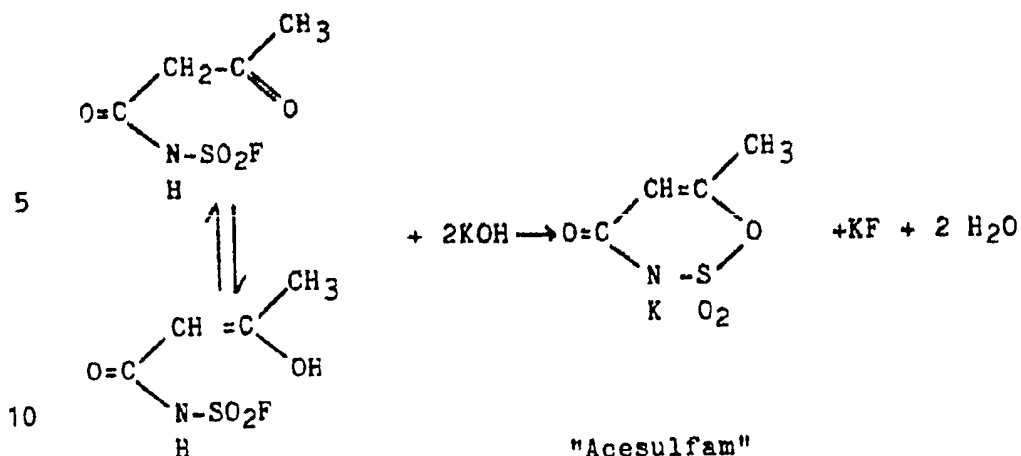
30 Salze des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxa-thiazin-4-on-2,2-dioxids liefert. Aus den Salzen kann das freie Oxathiazinon

gewünschtenfalls auf übliche Weise (mit Säuren) erhalten werden.

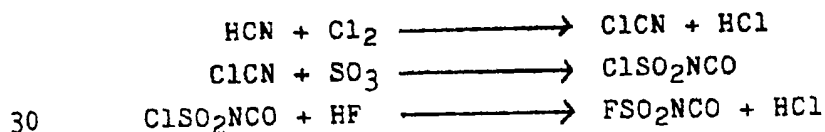
Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Oxathiazinon-
 5 Zwischenstufe Acetoacetamid-N-sulfofluorid geht aus von
 Amidosulfofluorid $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{F}$, dem partiellen Hydrolyseprodukt
 des Fluorsulfonylisocyanats (DE-OS 2 453 063). Danach wird
 das Fluorid der Amidosulfonsäure $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{F}$ mit einer etwa
 10 äquimolaren Menge des Acetoacetylierungsmittels Diketen in
 einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines
 Amins bei Temperaturen zwischen etwa -30 und 100°C umge-
 setzt; die Umsetzung verläuft nach folgender Reaktions-
 gleichung (mit Triethylamin als Amin):



Das Acetoacetamid-N-sulfofluorid wird dann auf übliche
 Weise mittels einer Base, z.B. mit methanolischer KOH, zum
 Süßstoff cyclisiert:

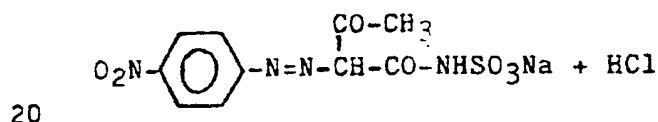
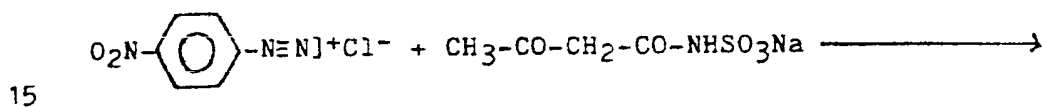
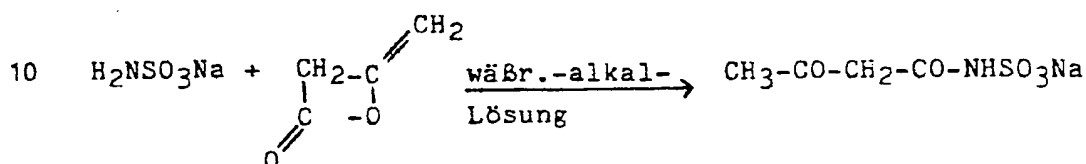


Obwohl die bekannten Verfahren z.T. recht befriedigende Ausbeuten an 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-toxischen Salzen liefern, (bis zu ca. 85 % d.Th., bezogen auf das Ausgangs-Amidosulfonsäurehalogenid), sind sie wegen der Notwendigkeit des Einsatzes der nicht ganz einfach zugänglichen Ausgangsstoffe Chlor- bzw. Fluorsulfonylisocyanat vor allem für technische Belange noch verbesserungsbedürftig; die Herstellung des Chlor- und Fluor-sulfonylisocyanats erfordert nämlich wegen der z.T. ziemlich unangenehm handzuhabenden Ausgangsmaterialien (HCN, Cl₂, SO₃ und HF) erhebliche Vorsichtsmaßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen. Der Herstellung des Chlor- und Fluor-sulfonylisocyanats liegen folgende Reaktionsgleichungen zugrunde:

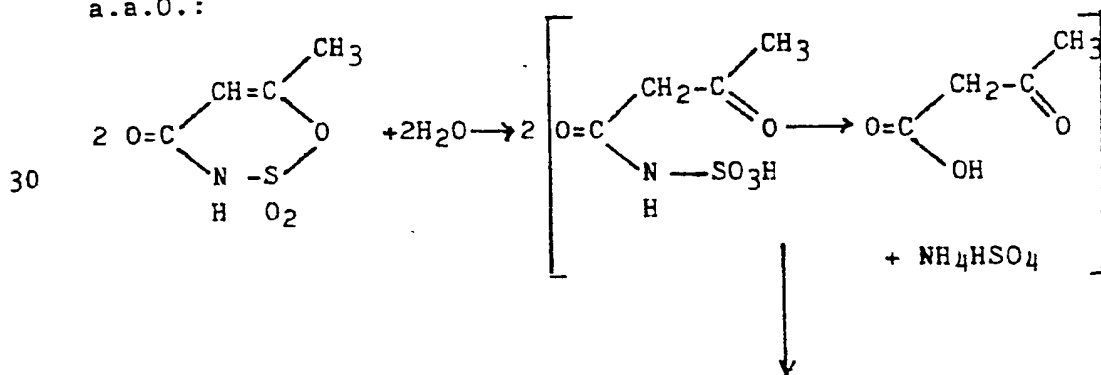


Der Ersatz des Amidosulfofluorids in dem Verfahren gemäß der vorerwähnten DE-OS 24 53 063 etwa durch die wesentlich leichter (z.B. aus NH₃ + SO₃) erhältliche Amidosulfonsäure H₂NSO₃H bzw. deren Salze erschien kaum erfolgversprechend, weil nämlich die Umsetzung des Na-Amidosulfonats H₂NSO₃Na mit Diketen in wässrig-alkalischer

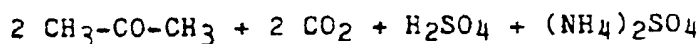
Lösung überhaupt kein rein isolierbares Umsetzungsprodukt ergibt. Das bei dieser Umsetzung wohl zumindest mit entstandene 1:1-Addukt konnte vielmehr nur in Form des Kupplungsproduktes mit 4-Nitrophenyldiazoniumchlorid als blaßgelber Farbstoff gewonnen werden; vgl. Ber. 83 (1950), S. 551-558, insbesondere S. 555, letzter Absatz vor der Beschreibung der Versuche und S. 558, letzter Absatz:



Die Acetoacetamid-N-sulfonsäure ist im übrigen ansonsten nur bzw. auch als Zwischenprodukt bei der Zersetzung des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids während des Kochens in wässriger Lösung postuliert worden; vgl. die anfangs zitierte Literatur Angew. Chemie (1973) a.a.O.:



35



- Wegen der insbesondere infolge der Notwendigkeit des Einsatzes nicht ganz einfach zugänglicher Ausgangsstoffe vor allem für die Durchführung in technischem Maßstab nicht ganz befriedigenden Verfahren des Standes der Technik zur Herstellung von 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-toxischer Salze bestand somit die Aufgabe, die bekannten Verfahren entsprechend zu verbessern oder ein neues verbessertes Verfahren zu entwickeln.
- 5
- 10 Diese Aufgabe konnte erfindungsgemäß durch eine Modifikation des Verfahrens gemäß DE-OS 2 453 063 (hauptsächlich Ersatz des Amidosulfofluorids in dem bekannten Verfahren durch Salze der Amidosulfonsäure) mit nachfolgendem Ringschluß des erhaltenen Acetoacetylierungsproduktes mittels SO_3 gelöst werden.
- 15

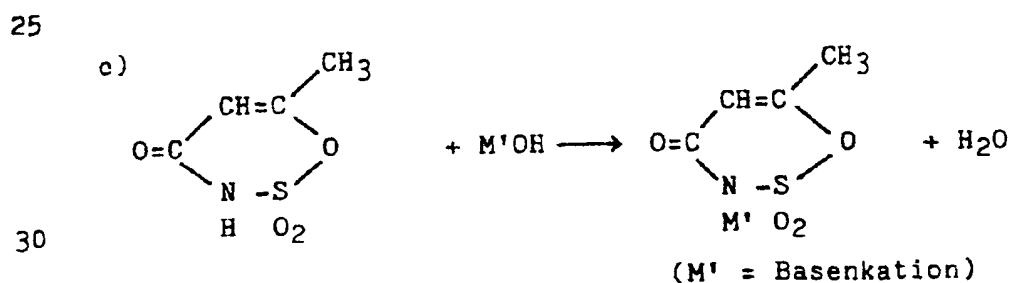
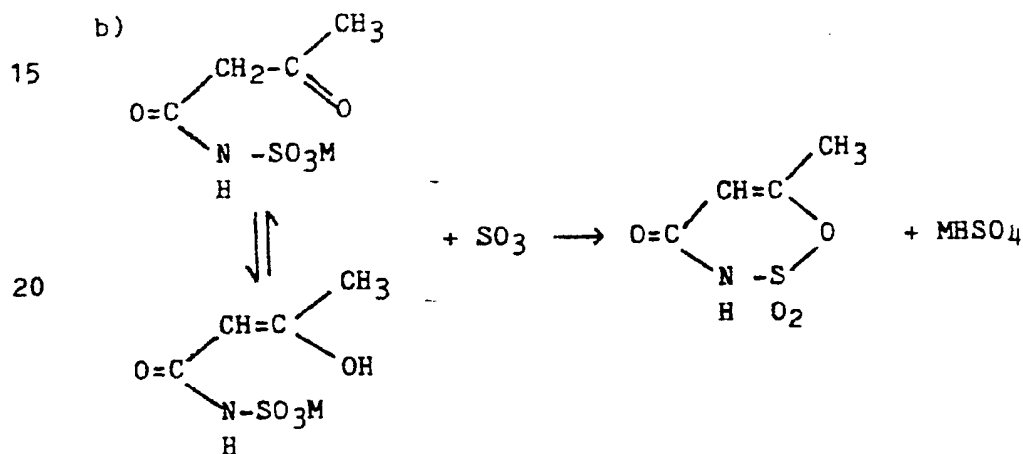
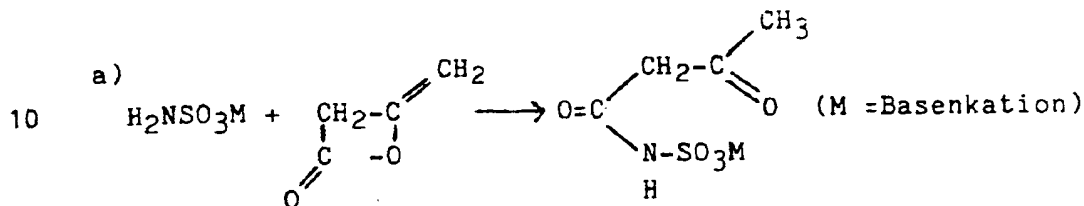
Erfindungsgegenstand ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-toxischen Salzen durch

- 20 a) Umsetzung eines Amidosulfonsäurederivates mit einer mindestens etwa äquimolaren Menge eines Acetoacetylierungsmittels in einem inerten organischen Lösungsmittel, ggf. in Gegenwart eines Amin- oder Phosphin-Katalysators, zu einem Acetoacetamidderivat und
- 25 b) Ringschluß des Acetoacetamidderivats;
- das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) als Amidosulfonsäurederivat ein in dem eingesetzten inerten organischen Lösungsmittel zumindest teilweise lösliches Salz der Amidosulfonsäure verwendet,
- 30 daß man das in dieser Stufe gebildete Acetoacetamid-N-sulfonat oder auch die freie Acetoacetamid-N-sulfonsäure in Stufe b) durch die Einwirkung der mindestens etwa äquimolaren Menge von SO_3 , gegebenenfalls in einem inerten anorganischen oder organischen Lösungsmittel, zum Ring des
- 35 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids schließt

und daß man das hier in der Säureform anfallende Produkt dann gegebenenfalls noch in einer Stufe c) mit einer Base neutralisiert.

5

Die dem Verfahren zugrundeliegenden Reaktionsgleichungen sind (mit Diketen als Acetoacetylierungsmittel):



Das Verfahren geht von einfach zugänglichen und wohlfeilen Ausgangsstoffen aus und ist außerordentlich einfach durchführbar. Die Ausbeuten liegen

35

- in Stufe a) bei etwa 90 bis 100 % d.Th. (bezogen auf das Ausgangs-Amidosulfonat),
in Stufe b) bei etwa 70 bis 95 % d.Th. (bezogen auf das Acetoacetamid-N-sulfonat) und
5 in Stufe c) bei etwa 100 % d.Th. (bezogen auf das Oxa-thiazinon in der Säureform),
so daß für das Gesamtverfahren Ausbeuten zwischen etwa 65 und 95 % d.Th. resultieren. Gegenüber den Verfahren des Standes der Technik stellt die Erfindung daher einen erheblichen Fortschritt dar.
10

- Das glatte Gelingen der Reaktion zwischen Amidosulfonat und Acetoacetylierungsmittel zu Acetoacetamid-N-sulfonat gemäß Stufe a) ist außerordentlich überraschend, weil aufgrund der Literaturstelle Ber. 83 (1950) a.a.O., wonach
15 Na-Amidosulfonat mit Diketen in wässrig-alkalischer Lösung offenbar nur ziemlich undefiniert reagiert, zwischen Amidosulfonsäure bzw. deren Salzen und Acetoacetylierungsmitteln kaum mehr eine mit guter Ausbeute an einem ohne
20 Schwierigkeiten rein isolierbaren 1:1-Reaktionsprodukt zu erwarten war.

- Ebenso überraschend ist das ausgezeichnete Gelingen des Ringschlusses von Acetoacetamid-N-sulfonat oder auch der
25 freien Sulfonsäure mit SO_3 gemäß Stufe b) des Verfahrens, weil die unter Ringschluß erfolgende Wasser- bzw. Basen (MOH)-Abspaltung in dieser Stufe nämlich mit anderen Wasser- bzw. Basen-abspaltenden Mitteln wie z.B. P_2O_5 , Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Thionylchlorid
30 etc. nicht oder jedenfalls praktisch nicht gelingt.

Im einzelnen wird das erfindungsgemäße Verfahren wie folgt ausgeführt.

- 35 Stufe a):

Als Acetoacetylierungsmittel können die für Acetoacetylierungen bekannten Verbindungen wie z.B. Acetoacetylchlorid

und Diketen eingesetzt werden; bevorzugtes Acetoacetylierungsmittel ist Diketen.

5 Die Menge des eingesetzten Acetoacetylierungsmittels soll
(im Verhältnis zu dem Reaktionspartner Amidosulfonat) mindestens etwa äquimolar sein. Bevorzugt ist der Einsatz
eines bis zu etwa 30 Mol-%igen Überschusses, insbesondere
eines Überschusses nur bis zu etwa 10 Mol-%. Höhere
als etwa 30 Mol-%ige Überschüsse sind möglich, bringen
10 aber keinen Vorteil.

Als inerte organische Lösungsmittel kommen praktisch alle
organischen Lösungsmittel in Betracht, welche mit den Ausgangs- und Endstoffen sowie gegebenenfalls den Katalysatoren
15 der Reaktion nicht in unerwünschter Weise reagieren
und welche auch die Fähigkeit besitzen, Salze der Amidosulfonsäure zumindest teilweise zu lösen. Folgende organische Lösungsmittel sind daher als hier vorzugsweise in
Frage kommend zu nennen:

20 Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise
solche mit bis zu 4 C-Atomen wie z.B. Methylenchlorid,
Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen, Tetrachlorethylen,
Trichlor-fluor-ethylen, etc.;

25 aliphatische Ketone, vorzugsweise solche mit 3 bis 6 C-
Atomen wie z.B. Aceton, Methylethylketon etc.;

Aliphatische Ether, vorzugsweise cyclische aliphatische
30 Ether mit 4 bis 5 C-Atomen wie z.B. Tetrahydrofuran,
Dioxan etc.;

niedere aliphatische Carbonsäuren, vorzugsweise solche mit
2 bis 6 C-Atomen wie z.B. Essigsäure, Propionsäure etc.;

35 aliphatische Nitrile, vorzugsweise Acetonitril;

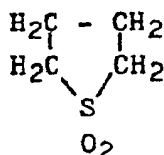
N-alkylsubstituierte Amide der Kohlensäure und niederen aliphatischer Carbonsäure, vorzugsweise Amide mit bis zu 5 C-Atomen wie z.B. Tetramethylharnstoff, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, etc.;

5

aliphatische Sulfoxide, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, und

aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan

10



15 Besonders bevorzugte Lösungsmittel aus der vorstehenden Aufzählung sind Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Eisessig und Dimethylformamid, vor allem Methylenchlorid.

20 Die Lösungsmittel können sowohl einzeln als auch in Mischung eingesetzt werden.

Das Mengenverhältnis von Reaktions-Ausgangsstoffen zu Lösungsmittel kann in weiten Grenzen variieren; im allgemeinen liegt das Gewichtsverhältnis bei etwa 1:(2-10).

25 Auch andere Verhältnisse sind jedoch möglich.

30 Als Amin- und Phosphin-Katalysatoren können im Prinzip alle Amine und Phosphine eingesetzt werden, deren Verwendung als Katalysatoren bei Additionsreaktionen des Diketens bekannt ist. Dies sind hauptsächlich tertiäre Amine und Phosphine mit (noch) nukleophilem Charakter.

35 Bevorzugt sind im vorliegenden Fall solche tertiären Amine und Phosphine, bei denen auf ein N- bzw. P-Atom bis zu 20, insbesondere nur bis zu 10 C-Atome kommen. Folgende tertiäre Amine sind in beispielhafter Weise zu nennen:

- Trimethylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin, Triisopropylamin, Tri-n-butylamin, Triisobutylamin, Tricyclohexylamin, Ethyldiisopropylamin, Ethyldicyclohexylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Diethylanilin, Benzyl dimethylamin, Pyridin, substituierte Pyridine wie Picoline, Lutidine, Collidine oder Methylethylpyridine, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylpiperazin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-nonen-(5), 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undecen-(7), ferner Tetramethylhexamethylendiamin, Tetramethylethylendiamin, Tetramethylpropylendiamin, Tetramethylbutylendiamin, oder auch 1,2-Dimorpholyethan, Pentamethyldiethylentriamin, Pentaethyldiethylentriamin, Pentamethyldipropylentriamin, Tetramethyldiaminomethan, Tetrapropyldiaminomethan, Hexamethyltriethylentetramin, Hexamethyltripropylentetramin, Diisobutylentriamin oder Triisopropylentetramin.

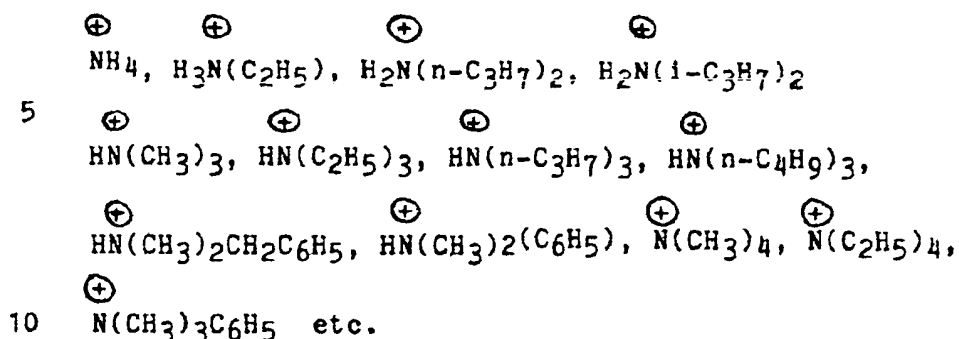
Besonders bevorzugtes Amin ist Triethylamin.

- Beispielhafte tertiäre Phosphine sind Methyl-diphenylphosphin, Triphenylphosphin, Tributylphosphin, etc.

- Die Katalysatormenge beträgt normalerweise bis zu etwa 0,1 Mol pro Mol Amidosulfonat. Höhere Mengen sind möglich, bringen aber kaum mehr Vorteile. Die Reaktionsstufe a) des erfindungsgemäßen Verfahrens verläuft im Prinzip auch ohne Katalysator; der Katalysator wirkt jedoch reaktionsbeschleunigend und ist daher vorteilhaft.

- Die für das Verfahren einzusetzenden Amidosulfonsäuresalze müssen in dem inerten organischen Lösungsmittel zumindest teilweise löslich sein. Diese Forderung wird bevorzugt vom Lithium-, NH_4 - sowie den primären, sekundären, tertiären und quartären Ammoniumsalzen der Amidosulfonsäure erfüllt. Von den Ammoniumsalzen sind wiederum solche bevorzugt, deren Ammoniumion nicht mehr als etwa 20, insbesondere nicht mehr als etwa 10 C-Atome

enthält. Beispielhafte Ammoniumsalze der Amidosulfonsäure sind die Salze mit folgenden Ammonium-ionen:



Besonders bevorzugtes Amidosulfonat ist das Triethylammoniumsalz.

20 Die Salze werden üblicherweise durch Neutralisation der Amidosulfonsäure mit LiOH, NH_3 oder den entsprechenden
 Aminen bzw. quartären Ammoniumhydroxidlösungen und
 anschließende Entfernung von Wasser in an sich bekannter
 Weise erhalten. Vorzugsweise wird die Base in einem
 25 stöchiometrischen Überschuß (bezogen auf die Amidosulfonsäure) von bis zu etwa 30 Mol-%, insbesondere
 nur bis zu etwa 15 Mol-%, zugesetzt. Weiterhin ist es
 auch bevorzugt, wenn der organische Teil des Ammoniumions
 mit dem organischen Teil des Aminkatalysators identisch
 ist (z.B. Verwendung von Triethylammonium-amidosulfonat
 30 als Amidosulfonsäuresalz und von Triethylamin als
 Katalysator). Im Falle der Salze mit NH_3 sowie primären
 bzw. sekundären Aminen, wird die Aminkomponente bevorzugt
 stöchiometrisch verwendet und als Katalysator ein schwä-
 cher basisches tert.-Amin wie z.B. Pyridin zugesetzt.

35

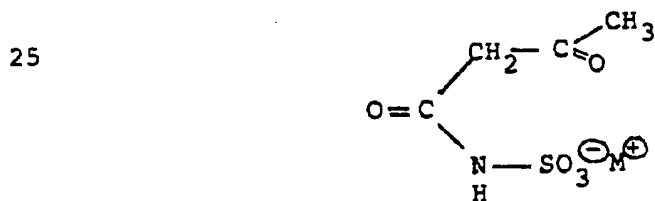
Die Reaktionstemperatur wird im allgemeinen in einem Bereich zwischen etwa -30 und +50°C, vorzugsweise zwischen etwa 0 und 25°C, gewählt.

Die Reaktion wird normalerweise bei Atmosphärendruck durchgeführt.

Die Reaktionszeit kann innerhalb weiter Grenzen schwanken; sie liegt im allgemeinen zwischen etwa 0,5 und 12 Stunden. Die Umsetzung kann entweder unter Vorlage des Amidosulfonsäuresalzes und Zudosieren von Diketen oder unter Vorlage von Diketen und Zudosieren des Amidosulfonsäuresalzes oder unter Vorlage von Diketen und Amidosulfonsäure und Zudosieren der Base oder etwa auch unter gleichzeitigem Zudosieren beider Reaktanten in den Reaktionsraum erfolgen, wobei das inerte organische Lösungsmittel entweder mit vorgelegt oder zusammen mit den Reaktanten zudosiert werden kann.

Nach Beendigung der Umsetzung wird zur Isolierung des Reaktionsproduktes das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (hauptsächlich Acetoacetamid-N-sulfonat) aus einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Methylacetat oder Ethanol, umkristallisiert. Die Ausbeuten liegen bei etwa 90 bis 100 % d.Th.

Die Li- und Ammonium-Acetoacetamid-N-sulfonate sind neue Verbindungen. Sie besitzen die Formel



30 worin $\text{M}^+ = \text{Li}^+$ oder $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4$
mit $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 =$ unabhängig voneinander
 $= \text{H}$ oder organische Reste,
vorzugsweise $= \text{H}, \text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl},$
35 $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}, \text{-Aryl und/oder-Aralkyl}.$

In den Ammoniumsalzen beträgt die Gesamtzahl der C-Atome im Ammoniumion bevorzugt nicht mehr als etwa 20, insbe-

sondere nicht mehr als etwa 10.

Aus dem Acetoacetamid-N-sulfonat kann die freie Aceto-
acetamid-N-sulfonsäure gewünschtenfalls nach üblichen
5 Verfahren gewonnen werden.

Stufe b):

Das in Stufe a) erhaltene Acetoacetamid-N-sulfonat (oder
gegebenenfalls auch die freie Säure) wird dann in Stufe
10 b) mit der mindestens etwa äquimolaren Menge SO_3 , gegeben-
enenfalls in einem inerten anorganischen oder organischen
Lösungsmittel, cyclisiert. Das SO_3 wird im allgemeinen in
einem bis zu etwa 20-fachen, vorzugsweise etwa 3- bis
10-fachen, insbesondere etwa 4- bis 7-fachen molaren
15 Überschuß, bezogen auf das Acetoacetamid-N-sulfonat (oder
die freie Säure) eingesetzt. Es kann dem Reaktionsansatz
sowohl in fester oder flüssiger Form als auch durch Ein-
kondensation von SO_3 -Dampf zugegeben werden. Üblicherwei-
se wird jedoch eine SO_3 -Lösung in konzentrierter
20 Schwefelsäure, flüssigem SO_2 oder einem inerten organis-
chen Lösungsmittel verwendet. Auch der Einsatz von SO_3 -
abspaltenden Verbindungen ist möglich.

Die Reaktion kann zwar im Prinzip ohne Lösungsmittel
25 durchgeführt werden, doch ist die Durchführung in einem
inerten anorganischen oder organischen Lösungsmittel
bevorzugt. Als solche inerten anorganischen oder organi-
schen Lösungsmittel kommen Flüssigkeiten in Frage, die
30 mit SO_3 sowie den Reaktions-Ausgangs- und -Endstoffen
nicht in unerwünschter Weise reagieren. Wegen der erhe-
blichen Reaktionsfähigkeit insbesondere des SO_3 kommen
daher hier nur relativ wenige Lösungsmittel in Frage. Be-
vorzugte Lösungsmittel sind:

35

Anorganische Lösungsmittel: flüssiges SO_2 ;

organische Lösungsmittel: halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen, Tetrachlorethylen, Trichlor-fluorethylen etc.;

Kohlensäureester mit niederen aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise mit Methanol oder Ethanol;

Nitroalkane, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen, insbesondere Nitromethan;

alkylsubstituierte Pyridine, vorzugsweise Collidin;

und

aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan.

Die organischen Lösungsmittel können sowohl einzeln als auch in Mischung eingesetzt werden.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind flüssiges SO_2 und Methylenchlorid.

Die Menge des eingesetzten inerten Lösungsmittels ist nicht kritisch. Wenn ein Lösungsmittel eingesetzt wird, soll lediglich eine ausreichende Lösung der Reaktanten gewährleistet sein; nach oben ist die Menge des Lösungsmittels von Wirtschaftlichkeitserwägungen begrenzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird sowohl in Stufe a) als auch in Stufe b) das gleiche Lösungsmittel verwendet; dies ist vorzugsweise ein halogenierter aliphatischer Kohlenwasserstoff, insbesondere Methylenchlorid. In diesem Fall kann nämlich die in Stufe a) erhaltene Lösung ohne Isolierung des Acetoacetamid-N-sulfonats gleich für Stufe b) eingesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur in Stufe b) liegt normalerweise zwischen etwa -70 und $+175^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen etwa -40 und $+10^{\circ}\text{C}$.

- 5 Wie Stufe a), wird auch Stufe b) normalerweise nur bei Atmosphärendruck durchgeführt.

Die Reaktionszeit kann bis zu etwa 10 Stunden betragen.

10

Man kann die Reaktionsführung in der Weise gestalten, daß man das Acetoacetamid-N-sulfonat (oder auch die freie Säure), gegebenenfalls in Lösung vorlegt, und SO_3 , gegebenenfalls in gelöster Form, zudosiert oder beide Reaktions-

15 partner gleichzeitig in den Reaktionsraum schleust oder SO_3 vorlegt und das Acetoacetamid-N-sulfonat (oder die freie Säure) zuführt.

20

Bevorzugt wird ein Teil des SO_3 , gegebenenfalls in Lösung, vorgelegt und dann entweder kontinuierlich oder portionsweise Acetoacetamid-N-sulfonat (oder die freie Säure) als auch SO_3 , gegebenenfalls in gelöster Form, zudosiert.

25

Die Aufarbeitung geschieht auf übliche Weise. Im bevorzugten Fall der Verwendung von Methylenchlorid als Reaktionsmedium kann die Aufarbeitung beispielsweise wie folgt vorgenommen werden: Man versetzt die SO_3 -haltige Lösung mit der (bezogen auf SO_3) etwa 10-fachen molaren Menge Eis oder Wasser. Hierdurch wird eine Phasentrennung

30 hervorgerufen: Das gebildete 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid befindet sich hauptsächlich in der organischen Phase. Die noch in der wässrigen Schwefelsäure befindlichen Anteile können durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel wie z.B. mit Methylen-

35 chlorid oder einem organischen Ester gewonnen werden.

Oder man destilliert nach der Zugabe von Wasser das Reaktionslösemittel ab und extrahiert das in der Reaktions-

schwefelsäure zurückbleibende 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid mit einem besser geeigneten Lösemittel. Als Lösemittel eignen sich solche, die gegen Schwefelsäure hinreichend stabil sind und ein zufriedenstellendes Lösevermögen aufweisen; außerdem sollte das Reaktionsprodukt in dem Lösemittelsystem einen für die Isolierung günstigen Verteilungskoeffizienten besitzen. Neben halogenierten Kohlenwasserstoffen eignen sich Kohlen-säureester wie z.B. Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat und Ethylencarbonat oder Ester organischer Monocarbonsäuren wie z.B. Isopropylformiat und Isobutylformiat, Ethylacetat, Isopropylacetat, Butylacetat, Isobutylacetat und Neopentylacetat oder Dicarbonsäureester oder mit Wasser nicht mischbare Amide wie z.B. Tetrabutylharnstoff. Besonders bevorzugt werden Isopropylacetat und Isobutylacetat.

Die vereinigten organischen Phasen werden z.B. mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Bei der Extraktion ggf. mitgerissene Schwefelsäure kann man auch durch gezielte Zugabe wässriger Lauge zur organischen Phase entfernen. Hierzu gibt man soviel verdünnte wässrige Lauge zur organischen Phase, bis in der wässrigen Phase der pH-Wert erreicht ist, den das reine 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid bei gleicher Konzentration im gleichen Zweiphasensystem aus Extraktionsmittel und Wasser anzeigt. Falls die Gewinnung der freien Verbindung beabsichtigt ist, wird diese noch auf übliche Weise gereinigt (vorzugsweise durch Umkristallisation). Die Ausbeute liegt zwischen etwa 70 und 95 % d.Th., bezogen auf das Acetoacetamid-Nsulfonat (bzw. die freie Säure).

Wenn jedoch die Gewinnung eines nicht-toxischen Salzes des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids beabsichtigt ist, folgt noch die Neutralisations-

Stufe c).

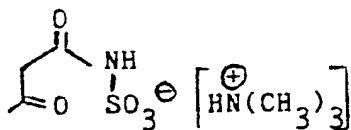
Dazu wird die in Stufe b) in der Säureform anfallende Oxathiazinon-Verbindung auf übliche Weise mit einer entsprechenden Base neutralisiert. Zu diesem Zweck werden beispielsweise die am Ende der Stufe b) vereinigten, getrockneten und eingeengten organischen Phasen in geeigneten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Alkoholen, Ketonen, Estern oder Ethern oder auch in Wasser mit einer entsprechenden Base - vorzugsweise mit einer Kaliumbase wie z.B. KOH, KHCO_3 , K_2CO_3 , K-Alkoholate etc., neutralisiert. Oder die Oxathiazinon-Verbindung wird aus der gereinigten organischen Extraktionsphase (Stufe b) mit wäßriger Kaliumbase direkt extraktiv neutralisiert. Das Oxathiazinon-Salz fällt dann, gegebenenfalls nach Einengen der Lösung, in kristalliner Form aus und kann zur Reinigung noch umkristallisiert werden.

Die Neutralisationsstufe verläuft mit praktisch 100 %iger Ausbeute.

- 20 Sowohl das aus den Verfahrensstufen a), b) und c) bestehende erfindungsgemäße Gesamtverfahren als auch die einzelnen Verfahrensstufen a) und b) sind neu und von erheblichem Vorteil.
- 25 Die folgenden Beispiele sollen der weiteren Erläuterung der Erfindung dienen. Nach den (Erfindungs-)Beispielen für die Durchführung der Verfahrensstufen a), b) und c) folgt noch ein Vergleichsbeispiel, welches zeigt, daß Acetoacetamid-N-sulfonate mit anderen Wasser- bzw. Basen-
- 30 abspaltenden Mitteln als SO_3 - hier P_2O_5 - nicht cyclisieren.

A) Beispiele für die Durchführung der Verfahrensstufe a:Beispiel 1:

5



Trimethylammonium-(aceto-
acetamid-N-sulfonat)

10

Es wurden 9,7 g (0,1 Mol) Amiolosulfonsäure zu einer Lösung von 12 ml (0,125 Mol) Trimethylamin in 100 ml Eisessig gegeben und gerührt bis alles gelöst war. Dann wurden 8 ml (0,104 Mol) Diketen bei 25-30° unter Kühlung zugetropft. Nach 16 Stdn. wurde das Reaktionsprodukt durch langsame Zugabe von Ether ausgefällt und abgesaugt.

15

22 g (92 %), Fp. 101°C

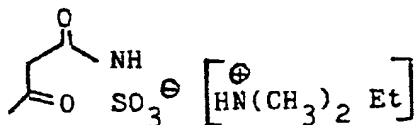
NMR (DMSO d_6) δ 2,2 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 2,8 (N-CH_3), 3,45 (-CH_2)

JR(KBr) 1045, 1240, 1470, 1660, 1720 cm^{-1}

20

Beispiel 2:

25



Dimethyl-ethyl-ammoniumaceto-
acetamid-N-sulfonat)

30

Zu 80 g (0,825 Mol) Amidosulfonsäure in 500 ml Eisessig suspendiert wurden unter Kühlung 80 g (1,096 Mol) Dimethylethylamin getropft. Als alles gelöst war, wurden unter Kühlung bei 25-35°C 80 ml (1,038 Mol) Diketen zugegeben. Nach 16 Stdn. wurde eingedampft und der Rückstand mit Aceton verrührt, wobei Kristallisation erfolgte.

110 g (43 %), Fp. 73-75°C

35

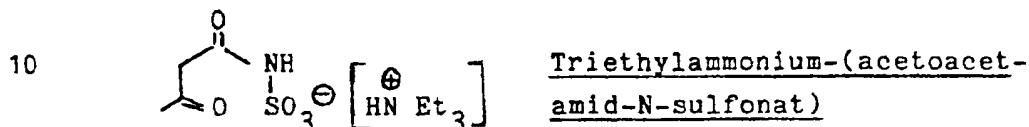
Aus der Mutterlauge wurde der Rest des Reaktionsproduktes 128 g (50 %) als Sirup gewonnen.

NMR (CDCl₃) δ 1,35 (CH₃) 2,2 (CH₃-C), 2,8 (N-CH₃),
 $\overset{\oplus}{\text{O}}$

3,5 (-CH₂-C)
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

5 JR(KBr) 1050, 1240, 1475, 1690, 1730 cm⁻¹

Beispiel 3:



9,7 g (0,1 Mol) Amidosulfonsäure wurden in 100 ml Methy-
 lenchlorid mit 16 ml (0,12 Mol) Triethylamin in Lösung
 15 gebracht. Danach wurden bei 0°C 8 ml (0,104 Mol) Diketen
 zugetropft. 2 Stdn. wurde bei 0°C und 2 Stdn. bei
 Raumtemperatur nachgerührt. Dann wurde durch Hexanzugabe
 das Reaktionsprodukt ausgefällt und der verbleibende
 Sirup mit weiterem Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen im
 20 Vakuum verblieben 27-28 g (95,7-99 %); nach längerem
 Stehen begann der Sirup zu kristallisieren.

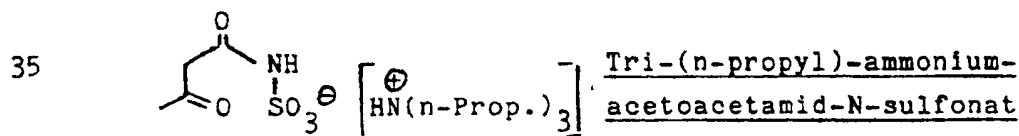
NMR (CDCl₃) δ 1,33 (-CH₃), 2,2 (CH₃-C), 3,2 (N-CH₂),
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

25 3,5 (-CH₂-C)
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

JR(neat) 1040, 1230, 1450, 1650, 1670 cm⁻¹

In analoger Weise wie Beispiel 3 wurden die folgenden
 30 Beispiele 4-7 durchgeführt; das Ergebnis war:

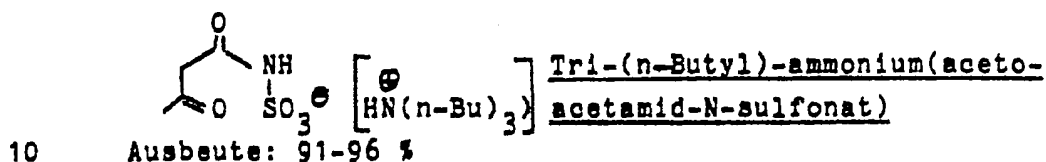
Beispiel 4:



Ausbeute: 92-97 %

NMR (CDCl₃) δ 2,3 (-CH₃-C), 3,6 (-CH₂-C)
 JR (CH₂Cl₂) 1040, 1260, 1420, 1700, 1740 cm⁻¹

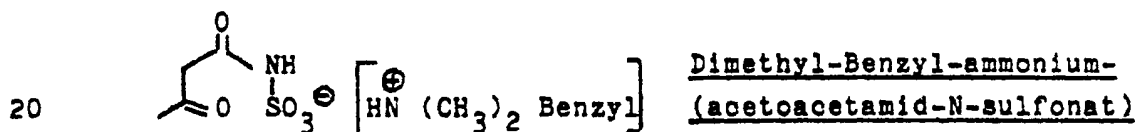
5 Beispiel 5:



NMR (CDCl₃) δ 2,25 (CH₃-C), 3,5 (-CH₂-C)
 JR (CH₂Cl₂) 1040, 1250, 1420, 1700, 1740 cm⁻¹

15

Beispiel 6:

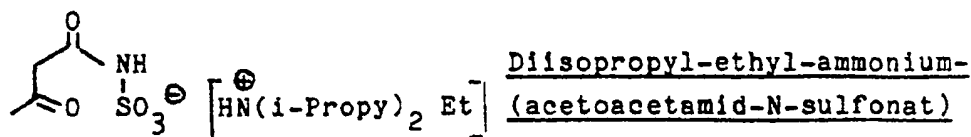


Ausbeute: 92-97 %

25 NMR (CDCl₃) δ 2,2 (COCH₃), 2,75 (N-CH₃), 3,5 (-CH₂-C),
 4,3 (N-CH₂-Ar), 7,35 (Ar),
 JR (CH₂Cl₂) 1040, 1260, 1270, 1430, 1470, 1700, 1740 cm⁻¹

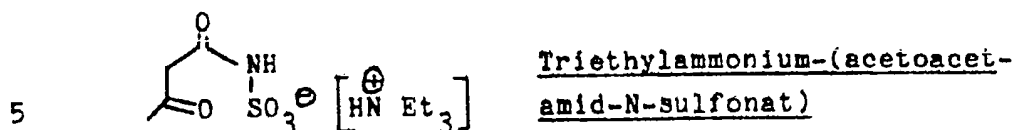
Beispiel 7:

30



35 Ausbeute: 91-95 %

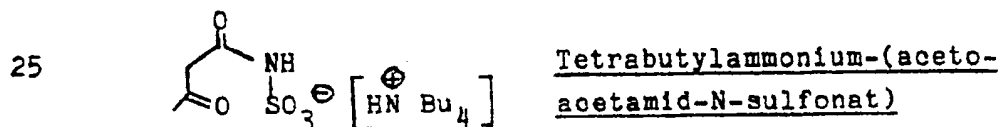
NMR (CDCl₃) δ 1,3 u. 1,4 (-CH₃), 2,2 (COCH₃), 3,5 (CH₂-CO)
 JR (CH₂Cl₂) 1040, 1210, 1250, 1420, 1700, 1740 cm⁻¹

Beispiel 8:

9,7 g (0,1 Mol) Amidosulfonsäure wurden in 100 ml Aceton suspendiert und 16 ml (0,12 Mol) Triethylamin zugegeben. Als fast alles gelöst war, wurden bei 0°C 8 ml (0,104 Mol) Diketen zugetropft. Danach wurde unter Rühren bei Raumtemperatur ausreagieren gelassen, wobei alles in Lösung ging. Nach 16 Std. wurde das Reaktionsprodukt mit Hexan als Sirup ausgefällt und dieser durch Rühren mit Hexan noch gereinigt. Nach dem Trocknen im Vakuum verblieben 27-28 g (95,7 - 99 %) Sirup, der beim Stehen langsam kristallisierte.

NMR (CDCl₃) δ 1,3 (-CH₃), 2,2 (CH₃-C), 3,55 (-CH₂-C)

JR (neat) 1040, 1230, 1450, 1670 cm⁻¹.

Beispiel 9:

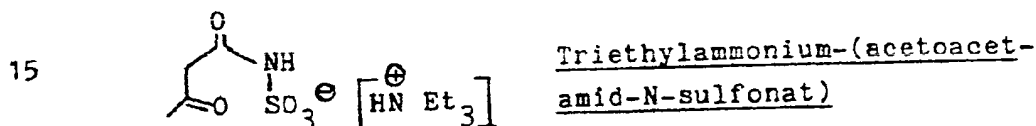
15,5 g (0,16 Mol) Amidosulfonsäure wurden in 10 ml Methanol und 50 ml Wasser mit 105 ml (0,16 Mol) einer 40 %igen wässrigen Tetrabutylammoniumhydroxidlösung versetzt. Danach wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit Triethylamin auf einen pH von 9-10 gebracht. Danach wurden 10 ml Diketen zuge-
tropft. Nach 12 Stdn. wurde der pH erneut auf 9-10 eingestellt und die Diketenzugabe wiederholt. 16 Stdn. später

wurde eingedampft, wobei der Rückstand kristallisierte.
Der Kristallbrei wurde abgesaugt und mit Ethylacetat und Ether gewaschen.

5 34,6 g (52 %) Fp.: 97 - 98°C
NMR (CDCl₃) δ 1,33 (-CH₃), 2,2 (COCH₃), 3,2 (CH₂-C),
3,5 (CH₂-C)
O

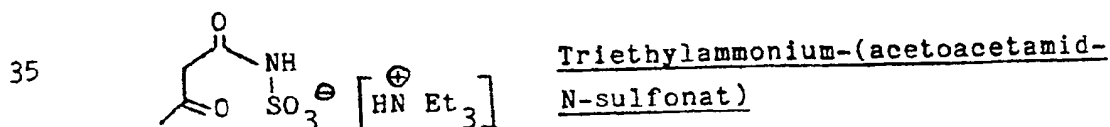
10 JR (CH₂Cl₂) 890, 1040, 1255, 1410 cm⁻¹.

Beispiel 10:



19,4 g (0,2 Mol) Amidosulfonsäure und 15,4 ml (0,2 Mol) Diketen wurden in 200 ml Methylenchlorid bei 0°C vorgelegt. Innerhalb 45 Min. wurde unter Kühlung und Rühren
20 29 ml (0,21 Mol) Triethylamin zutropfen gelassen. Anschließend wurde 30 Min. bei 0°C nachgerührt und dann die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und
25 dem Trocknen im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt als Sirup erhalten. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton.
53 - 56 g (94 - 99 %); Fp. 55-58°C
NMR (CDCl₃) δ 1,33(-CH₃), 2,2(CH₃-C), 3,2(N-CH₂), 3,5(-CH₂-C)
O
30 JR (neat) 1040, 1230, 1450, 1670 cm⁻¹

Beispiel 11:



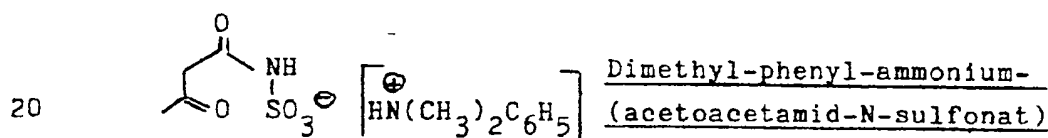
19,4 g (0,2 Mol) Amidosulfonsäure, 15,4 ml (0,2 Mol) Diketen und 1,14 ml (0,02 Mol) Eisessig wurden in 100 ml Methylenchlorid bei 0°C vorgelegt. Innerhalb 45 Min. wurde unter Kühlung und Rühren 29 ml (0,21 Mol) Triethylamin zutropfen gelassen. Anschließend wurde 30 Min. bei 0°C nach gerührt und dann die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton.

52 - 5 g (92 - 97,5 %) Fp. 55-58°C

NMR (CDCl₃) δ 1,33 (-CH₃), 2,2 (CH₃-C), 3,5-C

JR (neat) 1040, 1230, 1450, 1670 cm⁻¹

Beispiel 12:

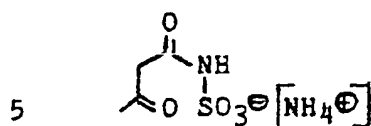


Zu 9,7 g (100 mMol) Amidosulfonsäure in 100 ml Eisessig wurden 15,1 ml (120 mMol) N,N-Dimethylanilin gegeben und gerührt bis alles gelöst war. Dann wurden 8 ml (104 mMol) Diketen zugegeben. Nach 16 Stdn. kamen noch einmal 2 ml Diketen zur Lösung. Als das Diketen verschwunden war, wurde eingeeengt und das Produkt durch Verrühren mit Äther ausgefällt.

Ausbeute: 88 - 92 %

NMR (CDCl₂) δ 2,2 (COCH₃), 3,5 (-CH₂-C)

JR (CH₂Cl₂) 1040, 1250, 1430, 1700, 1740 cm⁻¹

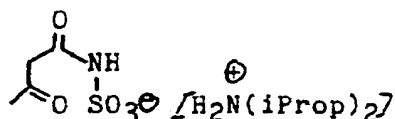
Beispiel 13:

Ammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)

Zu einer Suspension von 11,4 g (100 mMol) Ammonium-
amidosulfonat in 100 ml Eisessig wurde unter gutem
Rühren 10 ml Diketen und 1 ml Pyridin gegeben. Nach 17
10 Stunden saugte man das Endprodukt ab.
17 g = 86 % Zersetzung ab etwa 125°C.

Beispiel 14:

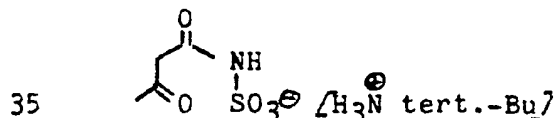
15



Diisopropylammonium-(aceto-
acetamid-N-sulfonat)

19,4 g (0,2 Mol) Amidosulfonsäure wurden in 200 ml
20 CH₂Cl₂ mit 28 ml (0,2 Mol) Diisopropylamin
neutralisiert. Nach der Zugabe von 0,81 ml (10 mMol)
Pyridin tropfte man bei 0°C 15,4 ml (0,2 Mol) Diketen
zu. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C nachgerührt
und dann die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über
25 Nacht stengelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungs-
mittels und dem Trocknen im Vakuum wurde das
Reaktionsprodukt als Lösung erhalten.
45 - 48 g = 80 - 85 %
IR (neat) 1040, 1280, 1450, 1670 cm⁻¹

30

Beispiel 15:

tert.-Butylammonium-(aceto-
acetamid-N-sulfonat)

- 19,4 g (0,2 Mol) Amidosulfonsäure wurden in 100 ml DMF mit 21 ml (0,2 Mol) tert.-Butylamin neutralisiert. Nach der Zugabe von 0,81 ml (10 mMol) Pyridin tropfte man bei 15°C 15,4 ml (0,2 Mol) Diketen zu. Anschließend wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt mit 500 ml Diethylether ausgefällt. Zur Reinigung wurde der Sirup mit Aceton verrührt.
- Ausbeute: 42 g = 83 %
- IR (neat) 1035, 1230, 1450, 1670 cm⁻¹.

B] Beispiele für die Durchführung der Verfahrensstufe b)
und c):

Beispiel 1:

5 Zu 8 ml (200 mMol) flüssigem SO_3 in 100 ml CH_2Cl_2 wurden bei -30°C unter gutem Rühren innerhalb von 60 Minuten 12,7 g (50 mMol) Dimethyl-ethyl-ammonium-acetoacetamid-N-sulfonat in 110 ml Methylenchlorid getropft. 30
10 Minuten später kamen 50 ml Ethylacetat und 50 g Eis zur Lösung. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt und in Methanol gelöst.
15 Beim Neutralisieren der Lösung mit methanolischer KOH fiel das Kaliumsalz des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids aus.
7,3 g = 73 %.

20 Beispiel 2:

Zu 8 ml (200 mMol) flüssigem SO_3 in 50 ml SO_2 wurden bei -30°C unter gutem Rühren innerhalb von 60 Minuten 12,7 g (50 mMol) Dimethyl-ethylammonium-acetoacetamid-N-sulfonat in 110 ml CH_2Cl_2 getropft. 30 Minuten später
25 kamen nach dem Abdampfen des SO_2 50 ml Ethylacetat und 50 g Eis zur Lösung. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden
30 nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt und in Methanol gelöst. Beim Neutralisieren der Lösung mit methanolischer KOH fiel das Kaliumsalz des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxids aus.
8,3 g = 83 %.

Beispiel 3:

5 Zu 12 ml (300 mMol) flüssigem SO_3 in 100 ml CH_2Cl_2
wurden bei -30°C unter gutem Rühren innerhalb von 60
Minuten 12,7 g (50 mMol) Dimethyl-ethylammonium-
acetoacetamid-N-sulfonat in 110 ml CH_2Cl_2 getropft. 30
Minuten später kamen 50 ml Ethylacetat und 50 g Eis zur
Lösung. Die organische Phase wurde abgetrennt, die
wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert.
10 Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem
Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt und in Methanol
gelöst. Beim Neutralisieren der Lösung mit methanolis-
cher KOH fiel das Kaliumsalz des 6-Methyl-3,4-dihydro-
1,2,3-oxa-thiazin-4-on-2,2-dioxids aus.
15 7,6 g = 76 %

Beispiel 4:

20 Zu 4 ml (100 mMol) flüssigem SO_3 in 100 ml CH_2Cl_2 wur-
den bei -30°C unter gutem Rühren innerhalb von 20 Minu-
ten 4,24 (16,7 mMol) Dimethyl-ethylammonium-acetoacet-
amid-N-sulfonat in 35 ml CH_2Cl_2 getropft. Danach kamen
4 ml (100 mMol) SO_3 zur Lösung, worauf erneut innerhalb
von 20 Minuten unter gutem Rühren bei -30°C 4,24 g
25 (16,7 mMol) Dimethyl-ethyl-ammonium-acetoacetamid-N-
sulfonat in 35 ml CH_2Cl_2 zugetropft wurden.
Anschließend wurde die Zugabe von 4 ml (100 mMol) SO_3
wiederholt. Dann wurden bei -30°C unter gutem Rühren
innerhalb von 20 Minuten 4,24 g (16,6 mMol) Dimethyl-
30 ethyl-ammonium-acetoacetamid-N-sulfonat in 35 ml CH_2Cl_2
zugetropft. 20 Minuten später wurde wie in Beispiel 1
aufgearbeitet.
8,7 g = 87 %.

Beispiel 5:

5 Zu 2,4 ml (60 mMol) SO_3 in 100 ml CH_2Cl_2 wurden bei
-25°C unter gutem Rühren innerhalb von 60 Minuten 12,7
g (50 mMol) Dimethyl-ethyl-ammonium-acetoacetamid-N-
sulfonat in 110 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Gleichzeitig wur-
de nach 12, 24, 36, 48 Minuten jeweils 2,4 ml (60 mMol)
10 SO_3 zugegeben. 20 Minuten später wurde aufgearbeitet
wie in Beispiel 1.
8,8 g = 88 %.

Beispiel 6:

15 Es wurde wie in Beispiel 5 gearbeitet, nur daß 2,4 ml
(60 mMol) SO_3 in 50 ml SO_2 zu Beginn vorgelegt wurden.
8,8 g = 88 %.

Beispiel 7:

20 12,8 g (160 mMol) festes SO_3 wurden in 150 ml CH_2Cl_2
gelöst. Nach Kühlen der Lösung auf -45/-55°C wurden in-
nerhalb von 60 Minuten 8,4 g (26 mMol) Tripropyl-
ammonium-acetoacetamid-N-sulfonat in 25 ml CH_2Cl_2
zugetropft. Nach 4 Stunden bei -45/-55°C wurde wie in
25 Beispiel 1 aufgearbeitet.
2,8 g = 54 %.

30 Bei den Beispielen 8 - 12 wurden die Reaktionslösungen
aus der Umsetzung von Diketen, Amidosulfonsäure und
Triethylamin direkt eingesetzt.

Beispiel 8:

35 Zu 20 ml (500 mMol) flüssigem SO_3 in 500 ml CH_2Cl_2
wurden bei -30°C unter gutem Rühren 125 ml Triethyl-
ammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)-Lösung (0,1 Mol;
 CH_2Cl_2) innerhalb 60 Minuten zugetropft. Nach weiteren

60 Minuten bei -30°C wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

17,1 g = 85 %.

5 Beispiel 9:

125 ml Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)-Lösung (0,1 Mol; CH_2Cl_2) wurden in 250 ml CH_2Cl_2 bei -30°C vorgelegt. Innerhalb von 60 Minuten wurden 20 ml (500 mMol) flüssiges SO_3 gelöst in 250 ml CH_2Cl_2 zugesetzt. Nach weiteren 60 Minuten bei -30°C wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.
14,9 g = 74 %.

15 Beispiel 10:

Zu 4,8 ml (120 mMol) flüssigem SO_3 in 500 ml CH_2Cl_2 wurden bei -25°C innerhalb von 60 Minuten 125 ml Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)-Lösung (0,1 Mol; CH_2Cl_2) zugetropft. In Abständen von je 12 Minuten wurden vier weitere Portionen von je 4,8 ml (120 mMol) flüssigem SO_3 zugesetzt. Nach weiteren 60 Minuten bei -25°C wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.
18,3 g = 91 %.

25

Beispiel 11:

50 ml CH_2Cl_2 wurden bei -30°C vorgelegt. Unter guter Kühlung und Rührung ließ man gleichzeitig und gleichmäßig eine Lösung von 28,1 g (0,1 Mol) Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat) in 50 ml CH_2Cl_2 , und 24 ml flüssiges SO_3 in 50 ml CH_2Cl_2 innerhalb 30 Min. zutropfen. Nach weiteren 30 Min. bei -25°C bis -30°C wurden bei der gleichen Temperatur 110 ml Wasser vorsichtig zugetropft.
35 Dann destillierte man das CH_2Cl_2 ab und extrahierte das Reaktionsprodukt mit 80 ml i-Butylacetat. Die organische Phase wurde dann mit 20 ml Wasser versetzt und unter guter Rührung mit 4 n KOH auf pH 0,84-0,87 (pH-Meter,

Glaselektrode: Ingold 405-60-S7) gestellt. Nach dem Abtrennen und Extrahieren der wäßrigen Phase mit 20 ml i-Butylacetat wurden zu den vereinigten i-Butylacetatphasen 15 ml Wasser gegeben und unter Rühren mit 4 n KOH bis pH 5-7 neutralisiert. Das zum Teil ausgefallene K-Salz wurde abgesaugt und anschließend mit der wäßrigen Phase des Filtrats vereinigt. Abdampfen des Wassers im Vakuum lieferte 18,1 g = 90% Süßstoff

10 Beispiel 12:

50 ml CH_2Cl_2 wurden bei -30°C vorgelegt. Anschließend wurden gleichzeitig und gleichmäßig eine Lösung von 28,1g (0,1 Mol) Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat) in 50 ml CH_2Cl_2 und 24 ml flüssiges SO_3 in 50 ml CH_2Cl_2 unter kräftiger Kühlung (Isopropanol/Trockeneis) zulaufen gelassen. Sofortiges Aufarbeiten wie in Beispiel 11 (Extraktionsmittel: Isopropylacetat) lieferte 17,9 g = 89% Süßstoff

20

Beispiel 13:

12,4 ml 60 %iges Oleum (200 mMol SO_3) wurden in 200 ml CH_2Cl_2 bei -25°C vorgelegt. Innerhalb von 30 Minuten wurden 62,5 ml Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)-Lösung (50 mMol); CH_2Cl_2) zugetropft. Nach weiteren 60 Minuten bei -25°C wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

4,7 g = 47 %.

30

35

Beispiel 14:

200 ml Collidin wurden bei -30°C vorsichtig mit 8 ml
(200 mMol) flüssigem SO_3 versetzt. Anschließend wurden
5 16,2 g (50 mMol) Tripropylammonium-(acetoacetamid-N-
sulfonat) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 20
Stunden auf ca. 100°C erwärmt. Der größte Teil des Col-
lidins wurde dann im Vakuum abdestilliert und der Rück-
stand in Ethylacetat aufgenommen. Nach dem Ansäuern mit
10 Schwefelsäure wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat
gut extrahiert. Die organischen Phasen wurden über
 Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rück-
stand wurde in Methanol aufgenommen und mit methano-
lischer Kalilauge neutralisiert. Der ausgefallene
15 Süßstoff wurde abgesaugt und getrocknet.
2,2 g = 22 %.

Vergleichsbeispiel:

20 35,42 g (250 mMol) P_2O_5 wurden in 250 ml CH_2Cl_2
vorgelegt. Bei -25°C wurden innerhalb von 60 Minuten
62,5 ml Triethylammonium-(acetoacetamid-N-sulfonat)-
Lösung in CH_2Cl_2 mit einem Sulfonatgehalt von 0,05 Mol
25 hinzugetropft. Nach weiteren 60 Minuten bei -25°C wurde
wie in Beispiel B-1 aufgearbeitet. Im Reaktionsprodukt
konnte dünnschichtchromatographisch kein 6-Methyl-3,4-
dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid bzw. dessen
Kaliumsalz nachgewiesen werden.

Patentansprüche:

HOE 84/F 064

1. Verfahren zur Herstellung von 6-Methyl-3,4-dihydro-
1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid und dessen nicht-
5 toxischen Salzen durch
a) Umsetzung eines Amidosulfonsäurederivates mit einer
mindestens etwa äquimolaren Menge eines Acetoacety-
lierungsmittels
in einem inerten organischen Lösungsmittel
10 gegebenenfalls in Gegenwart eines Amins oder
Phosphins als Katalysator
zu einem Acetoacetamidderivat und
b) Ringschluß des Acetoacetamidderivats
dadurch gekennzeichnet, daß man
15 in Stufe a) als Amidosulfonsäurederivat ein in dem ein-
gesetzten inerten organischen Lösungsmittel zumindest
teilweise lösliches Salz der Amidosulfonsäure verwen-
det, daß man das in dieser Stufe gebildete Aceto-
acetamid-N-sulfonat
20 in Stufe b) durch die Einwirkung der mindestens etwa
äquimolaren Menge von SO_3 , gegebenenfalls in einem
inerten anorganischen oder organischen Lösungsmittel,
zum Ring des 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-
on-2,2-dioxids schließt
25 und daß man das hier in der Säureform anfallende
Produkt dann
gegebenenfalls noch in einer Stufe c) mit einer Base
neutralisiert.
- 30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
man in Stufe a) als Acetoacetylierungsmittel Diketen
verwendet.
- 35 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man in Stufe a) das Acetoacetylierungs-
mittel im Überschuß bis zu etwa 30 Mol-%, vorzugsweise
nur bis zu etwa 10 Mol-%, einsetzt.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) als inertes organisches Lösungsmittel ein Lösungsmittel aus der folgenden Reihe, alleine oder in Mischung, einsetzt:
- 5 halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,
aliphatische Ketone, vorzugsweise mit 3 bis 6 C-Atomen,
aliphatische Ether, vorzugsweise cyclische Ether mit 4 bis 5 C-Atomen,
- 10 niedere aliphatische Carbonsäuren, vorzugsweise mit 2 bis 6 C-Atomen,
niedere aliphatische Nitrile, vorzugsweise Acetonitril, N-Alkyl-substituierte Amide der Kohlensäure und niedere aliphatischen Carbonsäuren, vorzugsweise Amide mit insgesamt bis zu 5 C-Atomen,
- 15 aliphatische Sulfoxide, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, und
aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan.
- 20 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) als inertes organisches Lösungsmittel Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Eisessig und/oder Dimethylformamid, insbesondere Methylenchlorid, verwendet.
- 25 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) als Amin- oder Phosphin-Katalysatoren nukleophile tertiäre Amine und Phosphine - vorzugsweise nur Amine - mit bis zu 20 - vorzugsweise
- 30 nur bis zu 10 - C-Atomen pro N- oder P-Atom, insbesondere Triethylamin, verwendet.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) als in dem inerten organischen Lösungsmittel zumindest teilweise lösliche
- 35 Salze der Amidosulfonsäure das Lithium-, NH_4 - sowie die primären, sekundären, tertiären und/oder quartären

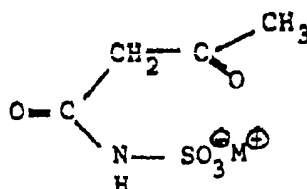
Ammoniumsalze der Amidosulfonsäure verwendet.

- 5 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Stufe a) bei Temperaturen zwischen etwa -30 und +50°C, vorzugsweise zwischen etwa 0 und +25°C, durchführt.
- 10 9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) das SO₃ in einem bis zu etwa 20-fachen, vorzugsweise einem etwa 3- bis 10-fachen, insbesondere einem etwa 4- bis 7-fachen molaren Überschuß, bezogen auf das Acetoacetamid-N-sulfonat, einsetzt.
- 15 10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) als inertes anorganisches Lösungsmittel flüssiges SO₂
- und als inertes organisches Lösungsmittel mindestens ein Lösungsmittel aus der folgenden Reihe verwendet:
20 halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,
Kohlensäureester niederer Alkohole, vorzugsweise Kohlensäuremethyl- und -ethylester,
25 niedere Nitroalkane, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,
Collidin und Sulfolan.
- 30 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man sowohl in Stufe a) als auch in Stufe b) das gleiche inerte Lösungsmittel, vorzugsweise einen halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Methylenchlorid, verwendet
und daß man die in Stufe a) erhaltene Lösung ohne Isolierung des Acetoacetamid-N-sulfonats der Ringschluß-
35 reaktion gemäß Stufe b) zuführt.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Stufe b) bei Temperaturen zwischen etwa -70 und +175°C, vorzugsweise zwischen etwa -40 und +10°C, durchführt.
- 5
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe c) als Base eine K-Base verwendet.
- 10
14. Verfahren zur Herstellung von Acetoacetamid-N-sulfonsäure(salzen),
dadurch gekennzeichnet, daß man in einem inerten organischen Lösungsmittel
ein darin zumindest teilweise lösliches Salz der Amidosulfonsäure
15 mit der mindestens etwa äquimolaren Menge eines Acetoacetylierungsmittels
gegebenenfalls in Gegenwart eines Amin- oder Phosphin-Katalysators umsetzt
20 und gegebenenfalls aus dem dabei gebildeten Acetoacetamid-N-sulfonat durch Zusatz einer starken Säure die Acetoacetamid-N-sulfonsäure in Freiheit setzt.
- 25
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Acetoacetylierungsmittel Diketen verwendet.
- 30
16. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man das Acetoacetylierungsmittel im Überschuß bis zu etwa 30 Mol-%, vorzugsweise nur bis zu etwa 10 Mol-% einsetzt.
- 35
17. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man als inertes organisches Lösungsmittel ein Lösungsmittel aus der folgenden Reihe, alleine oder in Mischung, einsetzt:
halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoff, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,

- aliphatische Ketone, vorzugsweise mit 3 bis 6 C-Atomen,
aliphatische Ether, vorzugsweise cyclische Ether mit 4
bis 5 C-Atomen,
niedere aliphatische Carbonsäuren, vorzugsweise mit 2
5 bis 6 C-Atomen,
niedere aliphatische Nitrile, vorzugsweise Acetonitril,
N-Alkyl-substituierte Amide der Kohlensäure und niedere
aliphatischen Carbonsäuren, vorzugsweise Amide mit ins-
gesamt bis zu 5 C-Atomen,
10 aliphatische Sulfoxide, vorzugsweise Dimethylsulfoxid,
und
aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 17, ddurch gekenn-
15 zeichnet, daß man als inertes organisches Lösungsmittel
Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Eisessig
und/oder Dimethylformamid, insbesondere Methylen-
chlorid, verwendet.
- 20 19. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 18, dadurch ge-
kennzeichnet, daß man als Amin- oder Phosphin-
Katalysator nukleophile tertiäre Amine und Phosphine -
vorzugsweise nur Amine - mit bis zu 20 - vorzugsweise
nur bis zu 10 - C-Atomen pro N- oder P-Atom, insbe-
25 sondere Triethylamin, verwendet.
20. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 19, dadurch ge-
kennzeichnet, daß man als in dem inerten organischen
Lösungsmittel zumindest teilweise lösliches Salz der
30 Amidosulfonsäure das Lithium-, NH_4 - sowie die primären
sekundären, tertiären und/oder quaternären Ammoniumsalze
der Amidosulfonsäure verwendet.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 14 bis 20, dadurch ge-
35 kennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Tempera-
tur zwischen etwa -30 und $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen
etwa 0 und $+25^\circ\text{C}$, durchführt.

5



10

15

20

25

und daß man das hier in der Säureform anfallende 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid dann gegebenenfalls noch mit einer Base neutralisiert.

30

35

25. Verfahren nach den Ansprüchen 23 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man als inertes anorganisches Lösungsmittel flüssiges SO_2 und als inertes organisches Lösungsmittel mindestens ein Lösungsmittel aus der folgenden Reihe verwendet:
5 halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,
Kohlensäureester niederer Alkohole, vorzugsweise Kohlensäuremethyl- und -ethylester,
10 niedere Nitroalkane, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen,
Collidin und
Sulfolan.
- 15
26. Verfahren nach den Ansprüchen 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ringschlußreaktion bei Temperaturen zwischen etwa -70 und $+175^\circ\text{C}$, vorzugsweise
20 zwischen etwa -40 und $+10^\circ\text{C}$ durchführt.
27. Verfahren nach den Ansprüchen 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man das in der Säureform anfallende
25 6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid aus dem schwefelsauren Reaktionsmedium mit einem halogenierten Lösungsmittel oder einem Ester der Kohlensäure oder einer organischen Carbonsäure extrahiert und gegebenenfalls mit einer Base die mitgerissene
30 Schwefelsäure neutralisiert.